

ÁCIDO ÚRICO E REPARAÇÃO TECIDUAL

Uric acid and tissue repair

Rodrigo Araldi **NERY**, Barbara Stadler **KAHLOW**, Thelma L **SKARE**, Fernando Issamu **TABUSHI**, Adham do Amaral e **CASTRO**

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba/ Instituto de Pesquisas Médicas, Curitiba, PR, Brasil

DESCRITORES - Ácido úrico. Cicatrização. Radicais livres de oxigênio. Inflamação.

Correspondência:

Thelma L Skare
E mail: tskare@onda.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 10/03/2015
Aceito para publicação: 18/06/2015

HEADINGS - acid. Cicatrization. Oxygen free radical. Inflammation.

RESUMO – O ácido úrico, um produto metabólico das purinas, pode exercer um papel na cicatrização de tecidos. Nesta revisão, será explorado o seu papel no alarme inicial do processo inflamatório que é necessário para o reparo tissular, bem como a sua atuação neutralizadora de radicais livres de oxigênio, mobilizadora de células endoteliais progenitoras e favorecedora da atuação do sistema imunológico adaptativo.

ABSTRACT - Uric acid, a metabolic product of purines, may exert a role in tissue healing. In this review we will explore its role as an alarm initiating the inflammatory process that is necessary for tissue repair, as a scavenger of oxygen free radicals, as a mobilizer of progenitor endothelial cells and as supporter of adaptive immune system.

INTRODUÇÃO

Danos nos tecidos podem ocorrer a partir de uma variedade de estímulos nocivos: infecções, trauma, insultos químicos, radiação, falta de oxigênio e nutrientes. A cicatrização adequada requer uma resposta coordenada onde os eventos são rapidamente organizados e ocorrem sequencialmente, envolvendo vários tipos de células. Plaquetas, células do sistema imunológico, fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos trabalham de forma encadeada para restaurar homeostase¹⁵.

Logo após o dano tissular, as plaquetas são envolvidas na formação do coágulo para limitar a perda de sangue e fornecer proteção para os tecidos subjacentes; as plaquetas também são um reservatório de fatores de crescimento e de citocinas liberados mediante degranulação^{15,25,29}. O sistema imune inato desencadeia a inflamação, promovendo infiltração local dos leucócitos cujo papel principal é o de eliminar os micro-organismos invasores, fagocitar restos celulares e ativar queratinócitos e fibroblastos²⁵. Sequencialmente, os queratinócitos migram para a derme ferida e proliferam formando o tecido de granulação que tem por finalidade restaurar a função de barreira da pele. Os fibroblastos invadem o coágulo e ocorre a angiogênese. Depois disso, em um processo mais lento, a remodelação de tecidos, comandada pelos fibroblastos que produzem colágeno, leva à formação da cicatriz²⁵.

A ocorrência desses eventos requer um trabalho coordenado no qual existe, por primeiro, um sistema de detecção, contenção e reparação dos danos causados às células. Este sistema é composto por sinais que iniciam o processo de aviso e por células que respondem a eles através de receptores e sinalizadores das vias adequadas²⁵. Neste sistema o ácido úrico (AU) parece desempenhar vários papéis.

O AU é gerado pelo metabolismo das purinas na maior parte dos mamíferos²⁸. Em espécies inferiores, a alantoína é degradada por uma enzima chamada uricase existente no fígado, resultando em níveis muito baixos de ácido úrico no soro²⁸. No entanto, nos seres humanos, uma mutação genética ocorrida na escala evolutiva, provavelmente na fase tardia do período do Mioceno, tornou a uricase não functionante²⁸. Acredita-se que esta seleção ocorreu por causa dos efeitos benéficos do ácido úrico como antioxidante e pelo seu papel na defesa contra tumores¹². Além disso, a capacidade do AU para reter sódio e aumentar a pressão sanguínea pode ter sido considerada benéfica em situações de escassez de alimentos^{12,28}. No entanto, com a mudança dos hábitos alimentares da dieta moderna, que são ricas em precursores de sal e de ácido úrico, tais como a frutose, tem-se observado que AU está associado com hipertensão, doença arterial coronária,

doença vascular periférica, insuficiência renal e acidentes vasculares cerebrais^{8,16}.

Portanto, o AU parece desempenhar um papel duplo no estresse oxidativo: como antioxidante no espaço extracelular e pró-oxidante dentro da célula^{4,16}. O AU é solúvel no interior das células, mas precipita-se facilmente no meio extracelular formando microcristais de urato monossódico (MSU)¹³.

Nesta revisão, será explorada a ação do AU na cicatrização de tecidos.

O ÁCIDO ÚRICO COMO SINAL DE ALERTA

Nosso organismo precisa distinguir se as suas células estão saudáveis ou danificadas e deve ser capaz de detectar quando existe invasão por micro-organismos para, assim, desencadear os mecanismos de defesa e reparação. Como esses mecanismos são ativados e orquestrados ainda não é completamente compreendido, mas sabe-se que uma série de receptores nas células dendríticas são responsáveis pelo início do processo. Alguns dos receptores melhor estudados são os receptores para PAMPs e DAMPs¹³.

PAMPs ou Padrão Molecular Associado a Patógeno é um conjunto diversificado de moléculas compartilhadas por vários micro-organismos e que são vitais para a sua sobrevivência. Os PAMPs são reconhecidos principalmente através de receptores toll-like (TLRs), presentes em células apresentadoras de antígenos e que ativam tanto a resposta imune inata como a adaptativa¹³.

Quando a lesão não é causada por um micro-organismo, mas por outro agente, tal como um trauma, este processo é iniciado por uma alarmina^{10,13}. Assim, as alarminas podem ser consideradas como o "equivalente estéril de dos PAMPs". O grupo formado por alarminas e PAMPs são reconhecidos, em seu conjunto, como DAMPs ou Padrão Molecular Associados a Danos¹³.

As alarminas consistem, normalmente, em um grupo de moléculas intracelulares que são liberadas rapidamente após a morte não programada de células (necrose), mas não por apoptose¹³. Elas ativam células que expressam o receptor específico (geralmente uma célula dendrítica) e que recrutam o sistema imune inato, levando a inflamação - que é um evento necessário para promover a reconstrução tecidual^{10,13}.

O AU é considerado como sendo uma alarmina importante lançada na circulação pelas células necróticas²². Esta molécula estimula a maturação das células dendríticas que desencadeiam inflamação¹³. O aumento do AU no soro após dano tissular foi demonstrado em ratos por Patschan et al.¹⁷ em um modelo de lesão renal induzida por isquemia. Eles descreveram que, após um período de isquemia de 30 min, a concentração sistêmica de AU estava elevada significativamente, mas, que foi restaurada ao normal no prazo de 1 h, indicando que este é um processo rapidamente reversível.

O ÁCIDO ÚRICO COMO NEUTRALIZADOR DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

Várias células inflamatórias, tais como os neutrófilos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos, produzem espécies reativas de oxigênio (ROS) durante o processo de cicatrização tecidual²⁵. ROS são todos os radicais de oxigênio que têm um grande potencial oxidativo e maior reatividade do que o oxigênio molecular. Os principais membros deste grupo são: o oxigênio *singlet*, o ânion superóxido, o peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila (OH⁻)²⁵.

Os agentes oxidantes são importantes no processo de coagulação porque aumentam o recrutamento de a ativação de plaquetas induzida pelo colágeno^{3,9,21,25}. Eles também afetam a quimiotaxia de neutrófilos e facilitam a aderência de neutrófilos e monócitos na matriz extracelular e endotelial¹⁴. Os ROS ajudam na re-epitelização, por ativar a expressão da colagenase e mediar produção de EGF (fator de crescimento epidérmico). Além disso, eles favorecem a angiogênese por melhorar a afinidade do FGF-2 (fator de crescimento de

fibroblastos) ao seu receptor^{18,21,25}.

No entanto, os agentes oxidantes têm que ser neutralizados para evitar danos às células hospedeiras. Se o delicado equilíbrio entre a quantidade de oxidante e antioxidantes produzida falhar, ocorrem alterações na homeostase que levam ao estresse oxidativo³⁰.

Estresse oxidativo tem sido demonstrado em feridas crônicas, como úlceras venosas³⁰. Yeoh et al. Ellerton³⁰ provaram que, em secreções de úlcera venosa crônica, há altos níveis de 8-isoprostano - que é derivado de prostaglandinas gerado pela ação de ROS sobre os ácidos graxos a partir de fosfolípidos de membrana. O estresse oxidativo prolonga a inflamação e prejudica tanto a migração como as propriedades sintéticas de fibroblastos dérmicos e queratinócitos²⁵.

O AU é um poderoso neutralizador de radicais livres e responde por 60% da capacidade de eliminação dos mesmos no plasma⁷. É considerado um dos antioxidantes mais poderosos no sangue de seres humanos e em pássaros^{1,19}. Alguns estudos demonstraram que existe benefício na administração intraperitoneal ou intravenosa de AU em modelos experimentais de várias desordens que envolvem aumento do estresse oxidativo, incluindo esclerose múltipla⁵, Alzheimer¹¹, acidentes vasculares cerebrais³¹ e lesões da medula espinhal²⁰. Infelizmente, o AU é relativamente insolúvel e forma cristais tóxicos, o que reduz a sua aplicabilidade clínica. Chigurupati et al.¹⁹ desenvolveram um análogo de AU, com maior solubilidade e com uma atividade antioxidante potente e demonstraram que ele tem bom efeito na cicatrização de úlceras em modelos animais.

O PAPEL DO ACIDO URICO COMO MOBILIZADOR DE CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIAIS (EPCS)

Tem sido demonstrado que o AU pode acelerar o recrutamento de EPCs (células progenitoras endoteliais)¹⁷. Em um estudo muito elegante, Patschan et al.²⁴, utilizando camundongos tratados com diferentes doses de AU identificaram que esta molécula atua como mediadora endógena da mobilização de EPC, atuando rapidamente em resposta à isquemia de tecidos. Este efeito era dependente da dose e do tempo da elevação do AU. Estes autores sugeriram que o AU pode ser usado para o pré-condicionamento farmacológico de EPCs.

O ÁCIDO ÚRICO E O SEU PAPEL NO SISTEMA IMUNOLÓGICO ADAPTATIVO

A depleção do AU pelo alopurinol reduz a imunidade aos antígenos de células transplantadas²⁴. Quando o AU é co-injetado com antígenos *in vivo*, aumenta significativamente a produção de respostas de células T CD8+²³. Acredita-se que o AU promove aumento de resposta das células T devido ao seu papel na ativação da apresentação de antígeno^{23,24}.

Os linfócitos desempenham um papel fundamental na defesa tumoral através da indução da morte de células neoplásicas por citotoxicidade e por inibir a proliferação e migração das células tumorais². Assim, um nível elevado de AU está associado a um melhor prognóstico no câncer, o que, de fato, foi encontrado por Dziaman et al.⁶. Estes autores demonstraram que o tempo de sobrevivência de pacientes com câncer colorretal é maior naqueles com níveis mais elevados de AU no soro. Além disso, eles mostraram em um grande estudo de 1.823 homens com câncer de pulmão, colorretal e próstata que os níveis séricos de AU elevados, protegem contra a mortalidade por câncer²⁷. No entanto, esta ação de proteção tumoral do AU não é aceita por todos²⁶.

CONCLUSÕES

Existem várias lacunas no conhecimento sobre o papel do AU no microambiente das feridas. Apesar disso, existem claras sugestões de que a continuidade de estudos sobre o papel inflamatório e imunológico desta molécula pode oferecer

novas maneiras de compreender a base da cicatrização do tecido e de como manipulá-lo para o benefício dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6858–62.
- Caserta S, Borger JG, Zamoyska R. Central and effector memory CD4 and CD8 T-cell responses to tumor-associated antigens. *Crit Rev Immunol.* 2012; 32:97-126.
- Chung AW, Radomski A, Alonso-Escolano D, Jurasz P, Stewart MW, Malinski TR et al. Platelet-leukocyte aggregation induced by PAR agonists: regulation by nitric oxide and matrix metalloproteinases. *Br J Pharmacol.* 2004, 143, 845–55.
- Daoussis D, Kitas GD. Uric acid and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis *Rheumatology* 2011; 50: 1354-5.
- DC, Bagasra O, Marini JC, Zborek A, Ohnishi ST, et al. Prevention of experimental allergic encephalomyelitis by targeting nitric oxide and peroxynitrite: implications for the treatment of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2528–33.
- Dziaman T, Banaszkiwicz Z, Roszkowski K, Gackowski D, Wisniewska E, Rozalski R, et al. Oxo-7,8-dihydroguanine and uric acid as efficient predictors of survival in colon cancer patients- *Int J Cancer.* 2014; 134: 376-83.
- Fabbrini E, Serafini M, Baric IC, Hazen SL, Klein S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes* 2014; 63:976–81.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008; 359:1811-21.
- Herkert O, Diebold I, Brandes RP, Hess J, Busse R, Gorlach A. NADPH oxidase mediates tissue factor-dependent surface procoagulant activity by thrombin in human vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2002, 105: 2030–6.
- Janeway Jr CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20, 197–216.
- Keller JN, Kindy MS, Holtsberg FW, St Clair DK, Yen HC, et al. Mitochondrial manganese superoxide dismutase prevents neural apoptosis and reduces ischemic brain injury: suppression of peroxynitrite production, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction. *J Neurosci* 1998; 18: 687–97.
- Maes BC, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical causing aging and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78:6658-62.
- Marco E. Bianchi. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* 2007; 81:1-5.
- Nakamura H, Herzenberg LA, Bai J, Araya S, Kondo N, Nishinaka Y, Yodoi J. Circulating thioredoxin suppresses lipopolysaccharide induced neutrophil chemotaxis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 15143–8.
- Ostvar O, Shadvar S, Yahaghi E, Azma K, Fayyaz AF, Ahmadi K et al. Effect of platelet-rich plasma on the healing of cutaneous defects exposed to acute to chronic wounds: a clinico-histopathologic study in rabbits. *Diagn Pathol.* 2015; 10:85-91.
- Panoulas VF, Milionis HJ, Douglas KM, Nightingale P, Kita MD, Klocke R, et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1466-70.
- Patschan D, Patschan S, Gobe GG, Chintala S, Goligorsky MS. Uric acid heralds ischemic tissue injury to mobilize endothelial progenitor cells. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:1516-24
- Peus D, Vasa RA, Meves A, Pott M, Beyerle A, Squillace K, Pittelkow MR. H₂O₂ is an important mediator of UVB-induced EGF-receptor phosphorylation in cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1998, 110, 966–71.
- S, Mughal MR, Chan SL, Arumugam TV, Baharani A, Tang SC, et al A synthetic uric acid analog accelerates cutaneous wound healing in mice. *PLoS One.* 2010 6;5:e10044.
- Scott GS, Cuzzocrea S, Genovese T, Koprowski H, Hooper DC. Uric acid protects against secondary damage after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3483–8.
- Sen CK. The general case for redox control in wound repair. *Wound Rep Reg.* 2003, 11, 431–438.
- Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516–21.
- Shi Y, Galusha SA, Rock KL. Cutting edge: elimination of an endogenous adjuvant reduces the activation of CD8 T lymphocytes to transplanted cells and in an autoimmune diabetes model. *J Immunol.* 2006; 176: 3905-8.
- Shi Y, Zheng W, Rock KL. Cell injury releases endogenous adjuvants that stimulate cytotoxic T cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97: 14590-5.
- Soneja A, Drews M, Malinski T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. *Pharmacol Rep.* 2005; 57 Suppl:108-19.
- Stotz M, Szkandera J, Seide J, Stojakovic T, Samonigg H, Reitz D, et al. Evaluation of uric acid as a prognostic blood-based marker in a large cohort of pancreatic cancer patients. *PLoS One.* 2014; 9: e104730.
- Taghizadeh N, Vonk JM, Boezen HM. Serum uric acid levels and cancer mortality risk among males in a large general population-based cohort study. *Cancer Causes Control.* 2014 ; 25: 1075-80.
- Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution and the pathogenesis of salt hypersensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355–60.
- Weibric G, Buch RS, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE, Wagner W. Quantification of thrombocyte growth factors in platelet concentrates produced by discontinuous cell separation. *Growth Factors.* 2002; 20:93–7.
- Yeoh-Ellerton S, Stacey MC. Iron and 8-isoprostane levels in acute and chronic wounds. *J Invest Dermatol.* 2003 ; 121: 918-25.
- Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Mattson MP. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res* 1998; 53:613–25.